

**Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta**

**Katedra organické Chemie**

**Charles University in Prague, Faculty of Science**

**Department of Organic Chemistry**

Doktorský studijní program: Organická Chemie

Ph.D. Study program: Organic Chemistry

Autoreferát disertační práce

Summary of the Ph.D. Thesis



**I. Syntéza a Aplikace *N*-Silyloxy Enaminů**

**II. Helquaty: Syntéza a Vlastnosti**

**I. Synthesis and Application of *N*-Silyloxy Enamines**

**II. Helquats: Synthesis and Properties**

Manoj R. Sonawane

Školitel / Supervisor: **Dr. Filip Teplý, Ph.D.** (2010-2014)

**Dr. Ilya M. Lyapkalo, Ph.D.** (Deceased, Sept. 2010)

**Praha, 2014**



**Část I. Syntéza a Aplikace *N*-Silyloxy Enaminů**

**Část II. Helquaty: Syntéza a Vlastnosti**

**Part I. Synthesis and Application of *N*-Silyloxy Enamines**

**Part II. Helquats: Synthesis and Properties**

**Obsah**

1. Abstrakt.....	5
2. Úvod.....	6
3. Cíle studie .....	8
4. Výsledky a diskuze .....	10
5. Závěry .....	18

**Contents**

1. Abstract .....	19
2. Introduction .....	20
3. Aims of the study .....	22
4. Results and discussion .....	24
5. Conclusions.....	32
6. Použitá literatura / References.....	33
7. Appendix .....	35



## 1. Abstrakt

Tato práce je rozdělena do dvou částí. V první části této práce je uvedena chemie *N*-silyloxy enaminů. V úvodní sekci je zmíněna krátký přehled chemie enaminů, *N,N*-bis(silyloxy)enaminů (BENA) a *N*-silyloxy enaminů včetně jejich přípravy, reaktivity, srovnání jejich nucleofilicity s enoláty a silyl-enol ethery a použití enaminů v aldolových reakcích. Rovněž jsou stručně diskutovány syntetické výzvy pro asymetrické cross-aldolové reakce aldehydů. Část výsledky a diskuze popisuje syntézu *N*-silyloxy enaminů z aldehydů a využití *N*-(trimethylsilyloxy) enaminů jako nových synthonů aldehyd-enolátů pro obecné, efektivní a diastereoselektivní reakce aldolového typu s ketalu a acetalu. Taktéž je v práci vysvětlena *syn*-diastereoselektivita u  $\beta$ -methoxy nitronových produktů a jejich převedení na příslušné  $\beta$ -methoxy aldehydy. Dále je v textu popsána syntéza *N*-(trimethylsilyloxy) enaminů z ketonů.

V druhé části této práce je popsána syntéza nových symetrických a nesymetrických helquatů. V úvodní části je zmíněna historie *N*-heteroaromatických kationtů včetně jejich přirozeného výskytu a syntetické využitelnosti, jakožto i využití v organokatalýze, molekulární biologii a chemii barviv. Následuje krátká zmínka o helicenech, viologenech, azoniahelicenech a helquatech. Část výsledky a diskuze popisuje syntézu devíti nových skeletů helquatu z výchozích látek na bázi fenantridinu, 4-methylchinolinu a 4-methylpyridinu. Závěrem je v práci rozebráno testování vybraných derivátů [5] a [7]helquatu jako organokatalyzátorů pro aldolovou reakci a také pro cykloetherifikaci. Navíc je zde popsána syntéza nové třídy substituovaných helquatů odvozených ze tří různých skeletů.

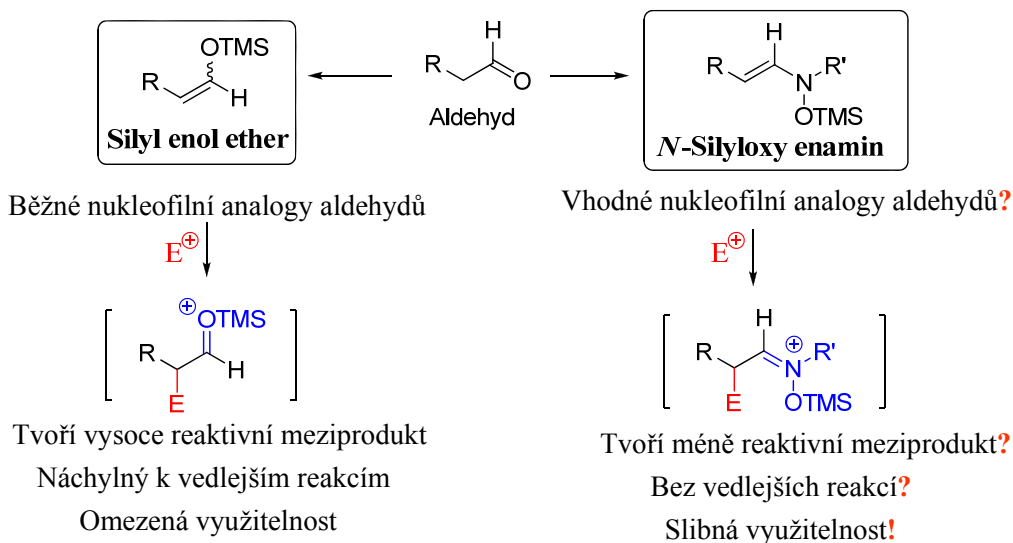
## 2. Úvod

### 2.1. Část I

Wittig a Blumenthal poprvé představili termín "enamin" v roce 1927.<sup>1</sup> Enaminy jsou dusíkaté analogy "enolů". Enoláty, enoly, enaminy a silyloxy enaminy jsou produkty funkční modifikace karbonylových sloučenin. *N*-Silyloxy enaminy jsou silylované produkty připravované z příslušných nitronů za pomoci silylačních činidel. V roce 1978, Torssell<sup>2</sup> a spol. popsali syntézu *N*-*tert*-butyl-*N*-(trimethylsilyloxy)enaminu z příslušného chloridu and aldonitronu.<sup>3</sup>

Aldolová reakce je jedna z nejefektivnějších a nejobecnějších univerzálních metod pro tvorbu stereoselektivních C-C vazeb v moderní organické chemii.<sup>4</sup> Aldehydové nukleofily jsou velmi obtížné substráty, neboť aldolové produkty nesou reaktivní aldehydovou skupinu, která se aktivně podílí na vedlejších reakcích.<sup>5</sup> Snahou je tento nedostatek eliminovat a to udává i směr, kterým se bude ubírat vývoj zaměřený na aldolové síťovací reakce aldehydů.

Za poslední desetiletí se několik skupin zabývalo touto problematikou, což přispělo k rozvoji efektivních a elegantních postupů, které umožňují přístup k důležitým synthonům polyolových přírodních produktů.<sup>6</sup> Navrhli jsme a provedli syntézu *N*-*tert*-butyl-*N*-(trimethylsilyloxy)enaminů. Dva zástupci enaminů byly popsány v literatuře,<sup>2</sup> jejich reaktivita ale teprve v nedávné době.<sup>7</sup> Zaměřili jsme se na ověření jejich nukleofilicity v porovnání se silyl enol ethery.



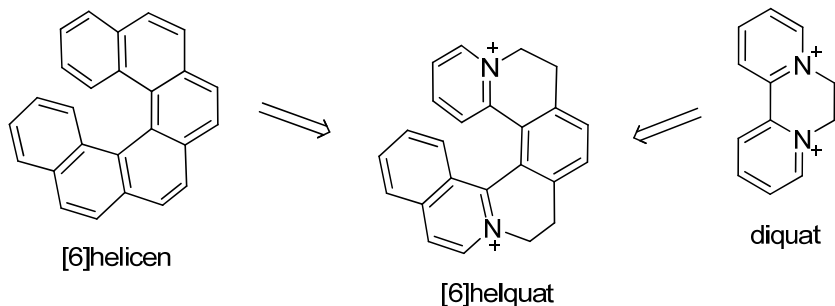
Obrázek 1

## 2.2 . Část II

Kvarterní dusík obsahující heterocykly tvoří poměrně velkou skupinu organických sloučenin, včetně přirozeně se vyskytujících, ale i syntetických látek. Vzhledem k jejich iontovému charakteru mohou být velmi dobře rozpustné ve vodě. Tyto kationické látky jsou důležité díky svým vlastnostem, širokému aplikačnímu potenciálu zahrnující organokatalýzu,<sup>8</sup> molekulární biologii<sup>9</sup> a chemii kationtových barviv.<sup>10</sup> *N*-heteroaromatické kationty vykazují široké spektrum biologických aktivit, což z nich činí jednu z nejvíce zkoumaných tříd látek.

Azoniahelicen<sup>11</sup> jsou helicen<sup>11</sup> obsahující jeden kvarterní dusík, který se chová jako kationické centrum, jehož kladný náboj je kompenzován záporným iontem. Substituované azoniahelicen<sup>11</sup> mohou být využity jako senzory, chromofory pro optiku, organické vodiče a chirální katalyzátory fázového přenosu.<sup>12</sup>

Helquaty,<sup>13</sup> nebo-li helikálně rozšířené diquaty jsou nové typy organických dikationtů, které jsou strukturní kombinací nenabitých helicenů<sup>14</sup> a dikationických viologenů<sup>15</sup> (Schéma 1). Tedy jsou kombinací silného elektron-akceptorního charakteru viologenů s elektronickými vlastnostmi a chiralitou helicenů.



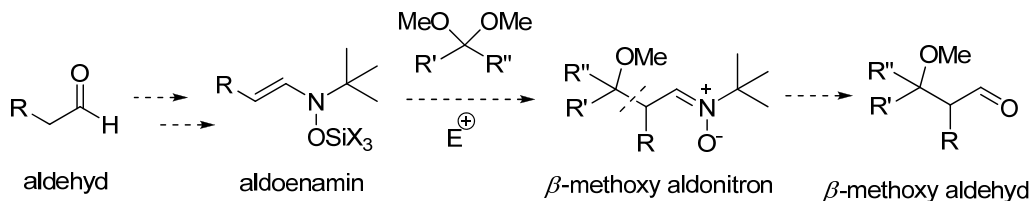
**Schéma 1** Helquat jako strukturní hybrid helicenu a diquat.

Naše skupina vyvinula syntézu různých strukturně modifikovaných helquatů, jak symetrických, tak nesymetrických. Bude zde popsána syntéza devíti nových helquatů. K prozkoumání organokatalytického potenciálu helquatů byly testovány dva již publikované<sup>16</sup> helquaty a jejich soli v aldolové a cykloetherifikační, reakci. Navíc byla úspěšně syntetizována nová třída derivátů helquatů odvozených z 3 strukturně rozdílných, methylem substituovaných, helquatů Knoevenagelovou kondenzací<sup>17</sup> s řadou aldehydů, aby byly prověřeny jejich vlastnosti.

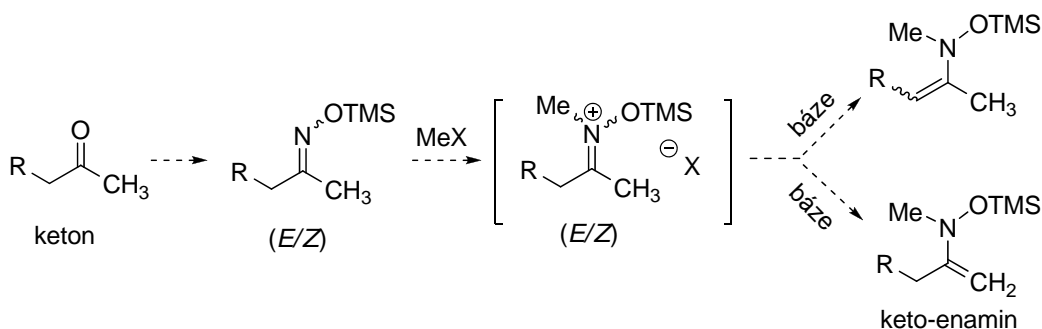
### 3. Cíle studie

#### 3.1. Část I

Cílem prvního projektu bylo syntetizovat *N*-silyloxy enaminy z mateřských aldehydů a prozkoumat jejich reaktivitu jako  $\beta$ -C-nukleofily při aldolové reakci s acetaly a ketaly jako elektrofilu. Mimoto, nově připravené substituované  $\beta$ -methoxy aldonitrony mohou být dále převedeny na příslušné  $\beta$ -methoxyaldehydy.



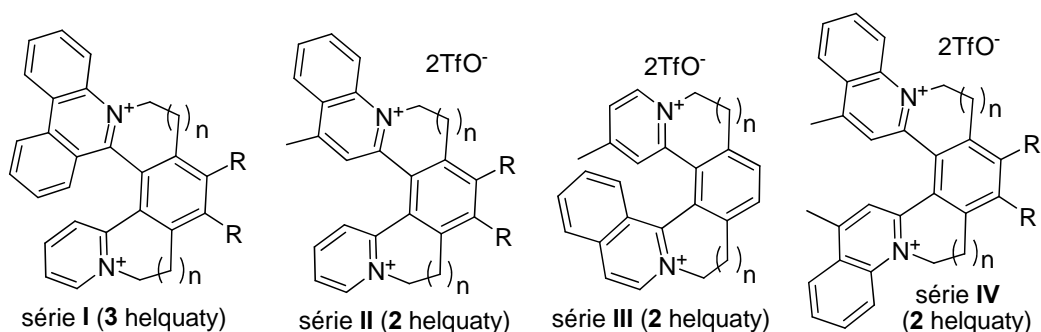
V druhém projektu bylo cílem připravit *N*-silyloxy enaminy z mateřských ketonů methylací *O*-trimethylsilylether ketoximů pomocí methyl nonafluorobutansulfonátu jako alkylačního činidla za přítomnosti báze. Také byly studovány vlivy různých bází na regioselektivitu tvorby ketoenaminu.



#### 3.2. Část II

Zde bylo prvním cílem připravit nové zástupce helquatů v racemické formě. Konkrétně: syntetizovat novou sadu helquatů založených na nesymetrických substrátech obsahujících motivy fenantridinu, 4-methylchinolinu, 4-methylpyridinu a na symetrickém substrátu obsahujícím motiv 4-methylchinolinu. Pro tyto účely byly vyvinuty podmínky kvarternizace a cyklizace a byly vypracovány purifikační procedury pro triyny a zcyklizované produkty.

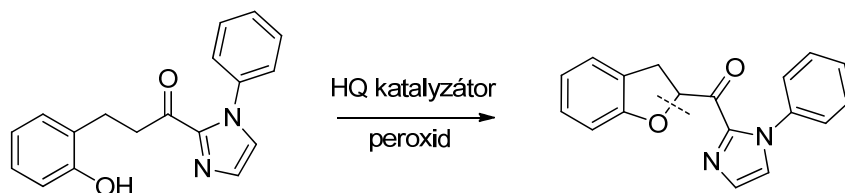




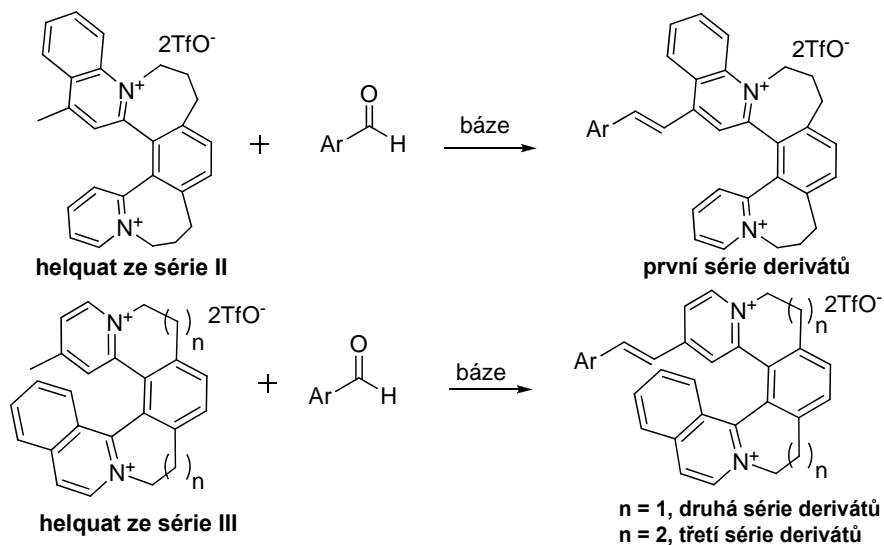
Druhým cílem bylo prozkoumat možnosti využití helquatů jako organokatalyzátorů, konkrétně jako katalyzátorů pro aldolové reakce.



Rovněž pak jako organokatalyzátorů pro oxidativní cykloetherifikace.



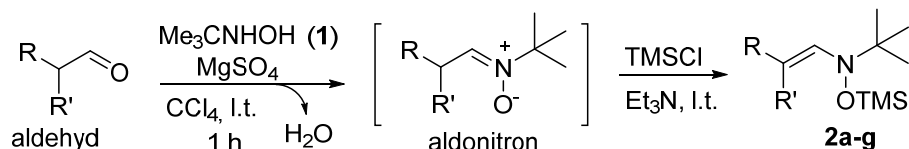
Třetím cílem bylo připravit sérii derivátů helquatů s pomocí Knoevenagelovy kondenzace methyl helquatů s aryl aldehydy a prozkoumat jejich vlastnosti.



## 4. Výsledky a diskuse

### 4.1 . Část I

Pro syntézu *N*-(silyloxy)enaminů z aldehydů, Me<sub>3</sub>CNHOH (**1**) byl připraven z Me<sub>3</sub>CNH<sub>2</sub> za použití modifikovaného postupu uvedeného v literatuře.<sup>18</sup> Kondenzace Me<sub>3</sub>CNHOH s rozličnými aldehydy v CCl<sub>4</sub> dala příslušné aldonitrony, které při silylaci použitím trimethylsilyl chloridu (TMSCl) daly požadované *N-tert*-butyl-*N*-(trimethylsilyloxy)enaminy **2**. Použitím této procedury byla syntetizována série enaminů **2a-g** (Schéma 2).



**Schéma 2** Obecná rovnice syntézy *N*-(trimethylsilyloxy)enaminy **2**

Pro vypracování metody aldonitronové silylace jsme připravili sérii více stabilních *N-tert*-butyl-*N*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy) enaminů **10a-g** za použití *tert*-butyldimethylsilylchloridu (TBDMSCl) v přítomnosti stechiometrického množství jodidu sodného v dobrých izolovaných výtěžcích (Schéma 3).

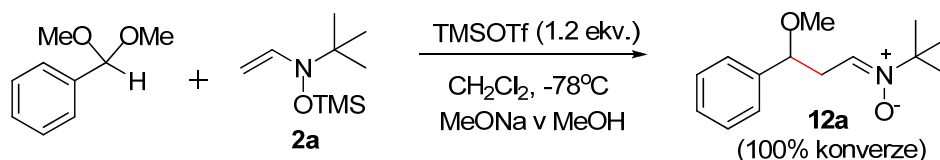


**Schéma 3** Obecná rovnice syntézy *N*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)enaminů **10**

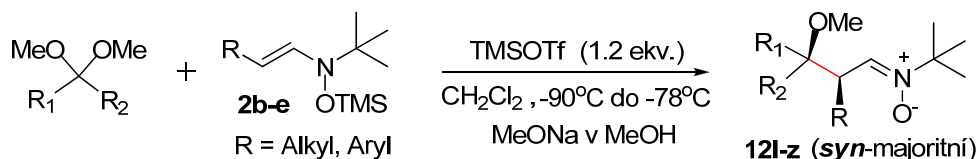
Zajímavé bylo, že TMSO stejně jako TBDMSO substituované enaminy byly izolovány jako čisté *E*-izomery z aldonitronů. Naproti tomu silyl enol ethery získané silylací příslušných alifatických aldehydů normálně vykazují střední až dobrou *Z*-selektivitu.<sup>19</sup>

Abychom prozkoumali reaktivitu *N*-silyloxy enaminů **2** jakožto nukleofilních prekurzorů pro tvorbu C-C vazeb, testovali jsme jejich reakce s modifikovanými aldehydovými elektrofilů, abychom provedli novou reakci aldolového typu. TMS-substituované silyl enol ethery jsou více reaktivní, než TBDMS-substituované. Z toho důvodu jsme se rozhodli začít s TMS-substituovanými deriváty enaminu **2**. Pokus zreagovat enamin **2a** s dimethylacetalem benzaldehydu v přítomnosti

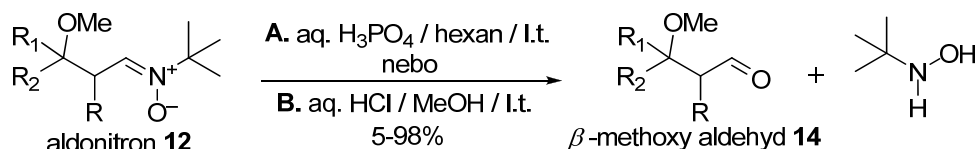
stechiometrického množství trimethylsilyl trifluoromethansulfonátu (TMSOTf) mělo za výsledek kompletní konverzi výchozího acetalu na očekávaný nitron **12a** s 96% izolovaným výtěžkem (Schéma 4). Tento výsledek nám dal cestu k první vysoko-výtěžkové reakci *N*-(trimethylsilyloxy)enaminu **2a** jako  $\beta$ -C-nukleofilům v reakci aldolového typu.<sup>20</sup>



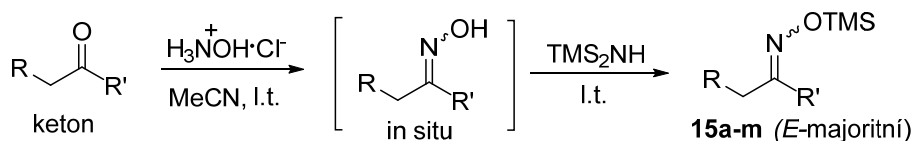
Ukázalo se, že enamin **2a** je vynikajícím syntetickým ekvivalentem acetaldehydu, který je nejjednodušší karbonylovou sloučeninou schopnou enolizace, jejíž nukleofilní reaktivita je považována za velmi náročnou.<sup>21</sup> Po úspěšném pokusu s řadou acetalů jsme také provedli reakce s ketalovými elektrofilů. Enaminy **2b-e** zprostředkovaná diastereoselektivní verze tohoto typu aldolové reakce velmi dobře funguje pro produkci  $\beta$ -methoxy nitronů **12** s velkým výtěžkem a s vysokou diastereoselektivitou. V diastereomerní směsi nitronů **12** byla „syn“ konfigurace majoritních diastereomerů potvrzena X-ray analýzou monokrystalu (Schéma 5).



Hydrolýza  $\beta$ -methoxy nitronů **12** dává vysoce efektivní a geometricky definované  $\beta$ -methoxy aldehydy **14**.<sup>22</sup> Abychom hydrolyzovali C=N vazbu nitronů **12**, heterogenní podmínky vodného roztoku mírné kyseliny H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/hexan nebo homogenní podmínky vodné HCl/MeOH za laboratorní teploty byly použity (Schéma 6). Hydrolýza nitronů **12** vyústila pouze v malý pokles diastereoselektivity v **14**.

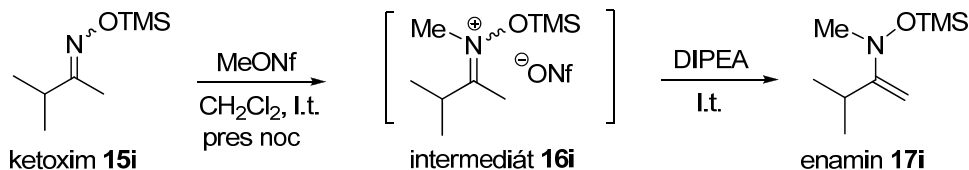


Podobně jako u aldehydů bylo naším cílem syntetizovat *N*-silyloxy enaminy z ketonů.<sup>23</sup> K dosažení tohoto cíle jsme připravili ketoxim-*O*-silylethery z ketonů, které při alkylationi dávají očekávané *N*-silyloxy enaminy. Konverze ketonu na ketoxim-*O*-trimethylsilylether<sup>24</sup> byla dosažena za laboratorní teploty v MeCN prostřednictvím in-situ přípravou ketoximu kondenzací s hydrochloridovou solí hydroxylaminu následované silylací použitím hexamethyldisilazanu (HMDS). Tato one-pot konverze je atraktivní v kontrastu se známou dvoukrokovou metodologií. Série ketoxim-*O*-trimethylsilyletherů **15a-j** byla připravena jako směs *E/Z* izomerů obsahující majoritní *E*-izomer v dobrých izolovaných výtěžcích (Schéma 7)



**Schéma 7** One pot konverze ketonu na ketoxim-*O*-silylether **15**

Při hledání silného alkylačního činidla na alkylationi dusíkového atomu v **15**, vysoce reaktivní methyl nonafluorobutansulfonát (MeONf) byl připraven z nonafluorobutansulfonyl fluoridu (NfF). Byla pozorována methylace oxim etheru **15i** užitím MeONf a báze za různých reakčních podmínek. Nejlepšího výsledku bylo dosaženo při expozici ketoximu **15i** MeONf v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pod argonem při intenzivním míchání následované přidáním *N,N*-diisopropylethylaminu (DIPEA). Reakční směs tvoří nonaflátovou sůl kvarterního iminiového iontu **16i** jakožto intermediátu, který při quenchnutí bazí dal *N*-methyl-*N*-(trimethylsilyloxy)enamin **17i** (Schéma 8). Reakční rozsah byl zkontrolován přípravou série enaminů **17a-m**.



**Schéma 8**

Syntéza enaminů odvozených z alifatických ketonů ukázala zajímavé výsledky když dávala neseparovatelné směsi produktů obsahujících *E/Z*-izomery v enaminech **17** a jejich regioisomerní enaminy **18**. Tyto výsledky nám umožňují uvažovat formaci směsí *E/Z* izomerů ve více substituovaných interních C=C vazbách obsahujících enaminy **17** a syntetizovat nejméně substituované externí C=C vazby obsahujících

enaminy **18**. Abychom studovali efekt báze na formaci alifatických keto-enaminů, ketoxim-*O*-trimethylsilylethru **15m** byla použit. Studována methylace tvořící intermediární iminiový ion **16m**. Následovaná quenchnutím v **16m** rozličnými bázemi (Schéma 9). Výsledky screeningu bází ukazují, že méně stericky bráněné báze formovaly enaminy **17** jako směs *E/Z* izomerů jakožto hlavní produkt a více stericky bráněné phosphazenové superbáze regioselektivně tvořily enaminy **18** jakožto jediný izolovaný produkt.

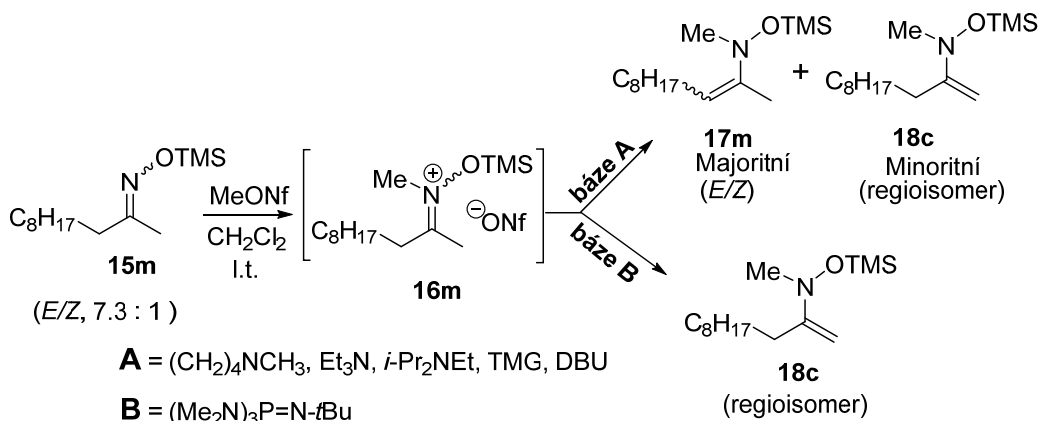


Schéma 9

## 4.2. Část II

Syntéza všech helquatů je založena na popsané proceduře v první publikaci o helquatech.<sup>13</sup> Alkynyl trifláty byly připraveny z komerčně dostupných alkoholů za použití anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Prekurzory alkynů byly připraveny Sonogashirovým couplingem heteroaryl halidů. Kvarternizační reakce v případech chinolinů a fenanthridinů vyžadovaly pro relativní nereaktivitu zvýšenou teplotu. [2+2+2] cykloizomerizace<sup>25</sup> za použití Wilkinsonova katalyzátoru probíhaly za použití EtOH jako rozpouštědla.

Inspirovaní strukturou a vlastnostmi ethidium bromidu,<sup>26</sup> začali jsme syntetizovat helquat s fenanthridiniovým motivem. Pro syntézu helquatu obsahující fenanthridin byl připraven alkyn **22** z 2-ethynylpyridinu a 6-(5*H*)-fenanthridinonu (**19**), který byl převeden na 6-trifluormethansulfonát. Následující dvojnásobná kvarternizace alkynu **22** nadbytkem třech různých alkynyltriflátů **25**, **27** a **29** poskytla tři různé triyny.

[2+2+2] cykloizomerizace těchto triynů poskytla tři helquaty **33**, **34** a **35**, v přijatelném výtěžku (Schéma 10).

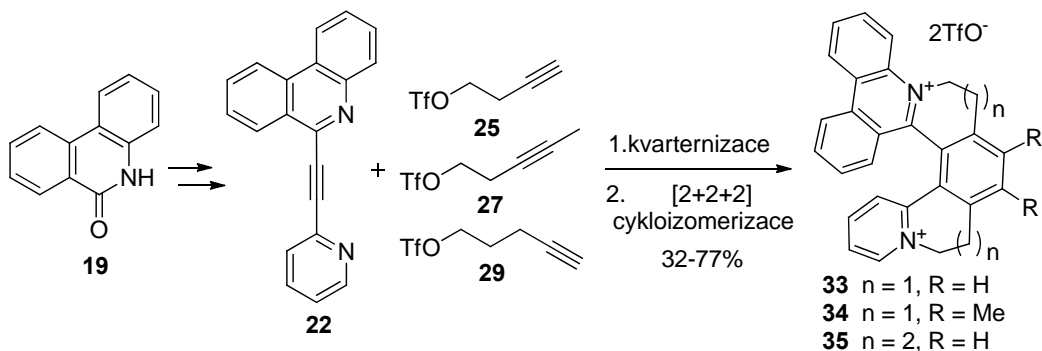


Schéma 10

Jako další byly připraveny dva nesymetrické helquaty **41** a **42**, založené na 4-methylchinoliniové jednotce, použitím dvou různých alkynyltriflátů. Komerčně dostupný 4-methylchinolin-2-ol (**36**) byl převeden na 4-methylchinolin-2-yl triflormethansulfonát a ten byl převeden za použití Sonogashirova couplingu s 2-ethynylpyridinem na alky **38**. Následně byla provedena dvojnásobná kvarternizace s přebytkem triflátu **27** a **29** za mírně zvýšené teploty z důvodů stericky a elektronicky znevýhodněného dusíku (Schéma 11).

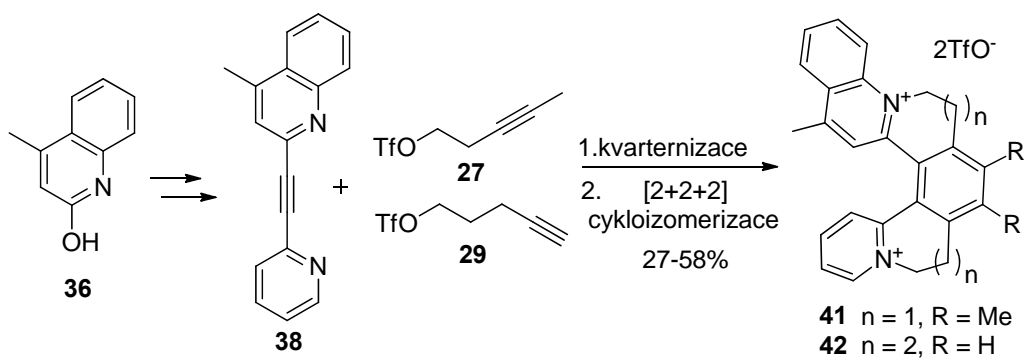


Schéma 11

Dále byly připraveny dva nesymetrické helquaty **52** a **53** založené na 4-methylpyridiniové jednotce z produktu Sonogashirova couplingu alkynu **48**. Následná biskvarternizace s použitím přebytku alkynyl triflátových postranních řetězců **25** a **29** dala dva rozdílné triyny. [2+2+2] cykloizomerizace triynů probíhala bez obtíží a oba helquaty **52** a **53** byly izolovány jako béžové práškové pevné látky v dobrých výtěžcích (Schéma 12).

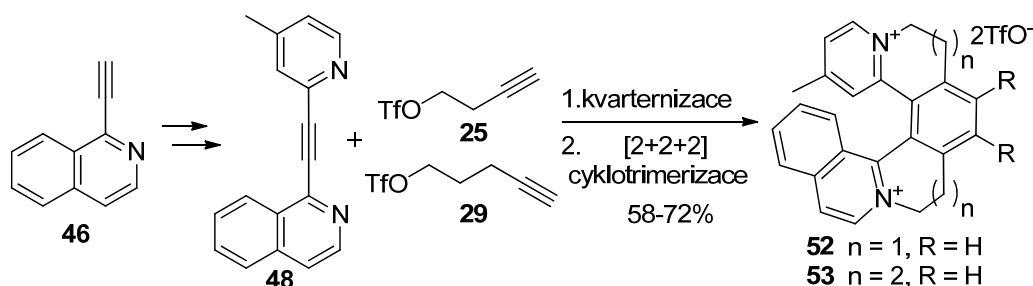


Schéma 12

Dále byly připraveny dva symetrické helquaty **57** a **58**, obsahující 4-methylpyridiniovou jednotku. Sonogashirův coupling 4-methylchinolin-2-yl trifluormethansulfonátu s plynným acetylenem poskytl alkyn **54**. Tento coupling je atraktivní pro svoje jednoduché provedení a téměř kvantitativní výtěžek. Následná dvojnásobná kvarternizace alkynu **54** s použitím přebytku alkynyl triflátů **27** a **29** byla provedena při 50°C za podmínek bez rozpouštědla. Následná [2+2+2] cykloizomerizace poskytla helquaty **57** a **58** jako světle žluté pevné látky (Schéma 13).

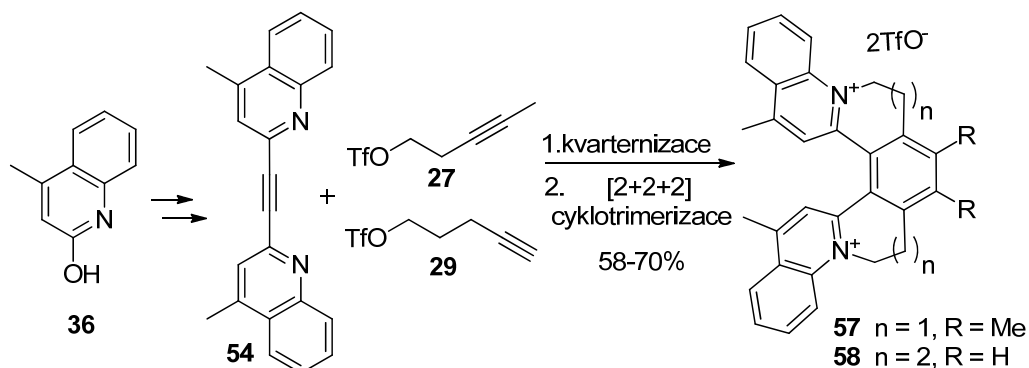
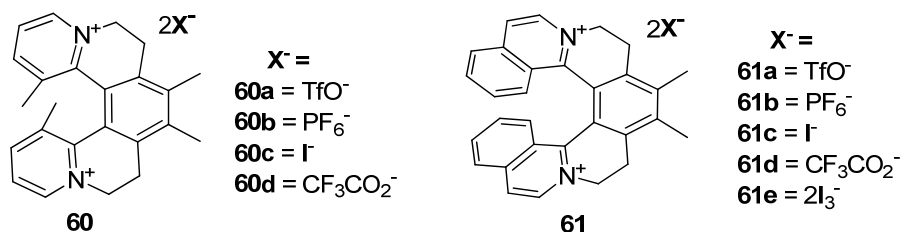


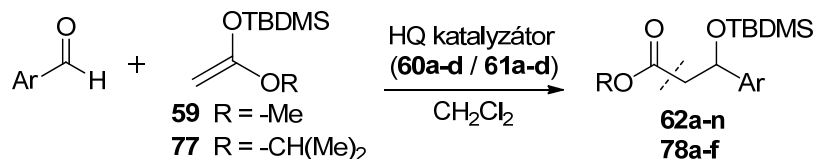
Schéma 13

Druhým cílem bylo testovat vlastnosti rozličných helquatů; naším záměrem bylo testovat je jako organokatalyzátory v rozličných reakcích. Z dostupné série helquatů jsme vybrali různé sole publikovaných<sup>16</sup> (*rac*)-**60** a (*rac*)-**61**. Tyto sole byly vybrány jako kandidáti rganokatalyzátorů díky jejich dobré dostupnosti (Obrázek 2).



**Obrázek 2**

V počátečních experimentech byla testována reakce komerčně dostupného elektrofilu benzaldehydu a nukleofilu *tert*-butyl-(1-methoxyvinyloxy)dimethylsilanu (**59**) za katalýzy helquatovými solemi **60a-d** a **61a-e**. Byly testovány různé reakční podmínky, aby se dosáhlo tvorby C-C vazby v reakci aldolového typu.<sup>27</sup> Porovnání obou helquatových derivátů ukázalo, že helquat **61a** je pro tuto reakci nejvhodnější. Použití katalytického množství helquatu **61a** (10 mol%) v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pod argonem při laboratorní teplotě vedlo k nukleofilní adici silyl enol etheru na benzaldehyd, čímž se vytvořil požadovaný aldolový produkt<sup>28</sup> **62a** v dobrém výtěžku. Pro testování rozsahu reakce byly také testovány rozličné aldehydové elektrofilů s nukleofily **59** a **77** (Schéma 14). Ve všech případech byly provedeny negativní kontroly bez přidání katalyzátoru.



**Schéma 14**

Abychom rozšířili studii organokatalytické reaktivity helquatů, testovali jsme také oxidativní cykloetherifikaci ketofenolu **81** v přítomnosti oxidantů<sup>29</sup> katalyzovanou racemickými jodidy **60c** a **61c** (Schéma 15). Pro tento účel byly testovány rozličné reakční podmínky stejně jako oxidanty. Použití helquatu **61c** v přítomnosti 30% vodného roztoku H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> v acetonitrilu za laboratorní teploty vedlo k požadovanému produktu **82** v dobrém izolovaném výtěžku. Také jsme testovali neracemické jodidy helquatů (*P*)-**60c** a (*P*)-**61c** jako kandidáti organokatalyzátorů k indukci enantioselektivity v konečném produktu **82**. Při analyzování možných aspektů s neracemickými katalyzátory (*P*)-**60c** a (*P*)-**61c** jsme u produktu **82** nepozorovali akceptovatelnou enantioselektivitu.



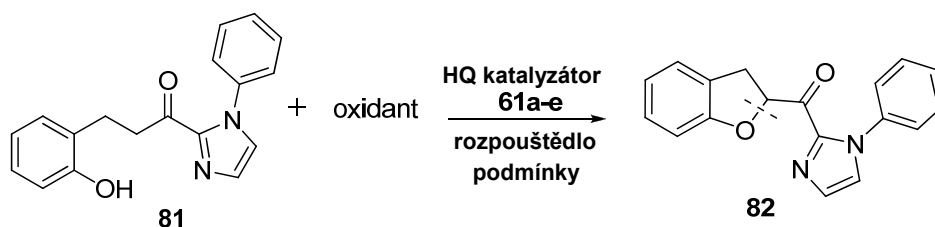


Schéma 15

Nakonec jsme připravili tři rozdílné série nové třídy helquatových derivátů vycházející z helquatů s aktivovanými methylovými skupinami použitím Knoevenagelovy kondenzace<sup>17</sup> s aryl aldehydy. Pro široké spektrum derivátů helquatového skeletu byla vyvinuta všestranná a jednoduchá jednokroková syntéza. K derivatizování helquatových skeletů jsme nejprve vybrali sérii sedmi aryl aldehydů. Kondenzace helquatu **42** s aryl aldehydy za přítomnosti piperidinu jako báze vedla k derivátům **86-92** ve výtěžcích 85-88% (Schéma 16).

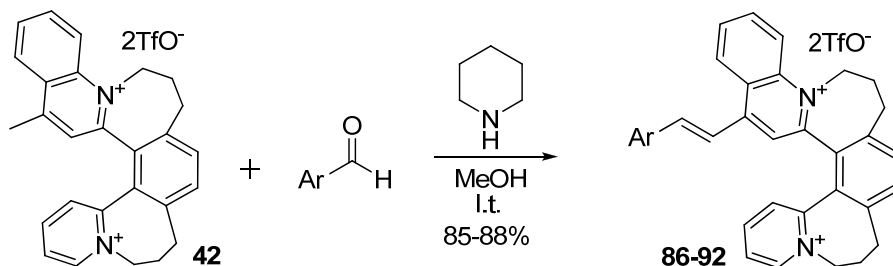


Schéma 16

Abychom rozšířili syntézu derivátů helquatů, vybrali jsme helquaty **52** a **53**. Pro helquat **52** byla nejlepší báze pyrrolidin. Za přítomnosti methanolu byly získány deriváty helquatů **93-99** (Schéma 17). Všechny deriváty helquatů vykazují *trans*-konfiguraci na nově zformovaných C=C vazbách spojujících dikationický helquatový skelet **42**, **52** a **53** s arylou skupinou. Nově syntetizované deriváty helquatů jsou předmětem screeningu pro využití v biologii.

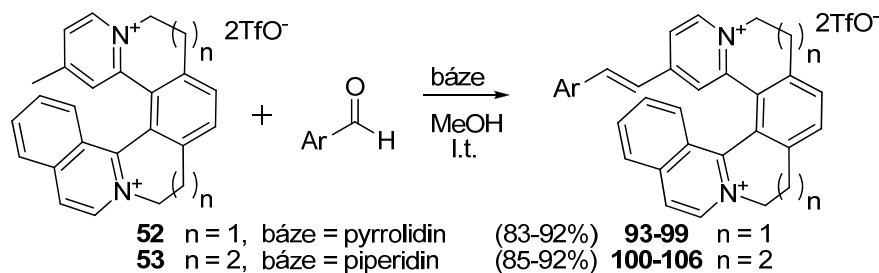


Schéma 17

## 5. Závěr

Byly připraveny nové, vysoce efektivní a geometricky definované *N-tert*-butyl-*N*-(trimethylsilyloxy)enaminy **2** a *N-tert*-butyl-*N*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-enaminy **10** ze startovních aldehydů silylací aldonitronových meziproduktů. Během studia jejich reaktivity byla objevena první obecná efektivní diastereoselektivní aldolová reakce doposud zřídka popsaných *N*-(trimethylsilyloxy)enaminů **2**, sloužících jako ekvivalenty nukleofilních aldehydů k syntéze  $\beta$ -methoxy nitronů **12**. Diastereoselektivita této reakce byla potvrzena rentgenostrukturní analýzou několika vzorků majoritních *syn*-nitronů **12**. Nitrony **12** byly za mírně kyselých podmínek převedeny na  $\beta$ -methoxy aldehydy **14**, které mohou být použity pro syntetické aplikace. Stejně jako u aldehydů byly syntetizovány *N*-methyl-*N*-(trimethylsilyloxy)enaminy **17** z výchozích ketonů alkylací ketoxim-*O*-trimethylsilyletherových meziproduktů **15** pomocí silného alkylačního činidla MeONf. Navíc byla studována tvorba regioizomerů enaminů **18** a dále také poměr izomerů *E/Z* u ketoenaminů **17** v závislosti na použité bázi.

V druhé části byla připravena série helquatů s různými strukturními prvky. Syntetická cesta založená na Sonogashirově kaplingu, kvarternizaci dusíků pyridinového typu a následné [2+2+2] cykloizomerizaci je výlučně skeletotvorná a proto krokově ekonomická. Z devíti takto připravených helquatů byly tři syntetizovány z nesymetrického alkynového prekursoru **22** fenantridino-pyridinového typu. Šest zbývajících helquatů **41**, **42**, **52**, **53**, **57** a **58** bylo připraveno ze tří alkynů **38**, **48** a **54**. Všech devět helquatů bylo syntetizováno celkově v pouhých 24 krocích, což ukazuje modulární výhody našeho přístupu. Navíc dříve popsané<sup>16</sup> helquaty (*rac*)-**60** a (*rac*)-**61** a jejich různé soli byly testovány jako katalyzátory v adici aldolového typu stejně jako v oxidativní cykloetherifikaci. Pomocí Knoevenagelovy reakce s různými aryl aldehydy bylo nakonec syntetizováno 21 nových helquatových derivátů odvozených od tří strukturně odlišných prekursorů **42**, **52** a **53**, a byla vypracována metodika pro jejich čištění. Byla také připravena knihovna více než 275 helquatových derivátů. Tyto látky jsou v současnosti testovány pro potenciální aplikace.

## 1. Abstract

The work reported in this thesis is divided into two parts. In the first part, the chemistry of *N*-silyloxy enamine is discussed. The introductory section contains a brief overview of enamines, *N,N*-bis(silyloxy) enamines and *N*-silyloxy enamines, including their preparation, reactivity as well as comparison of their nucleophilicity with enolates and silyl enol ethers. Enamines in aldol reactions and synthetic challenges of asymmetric cross-aldol reactions are briefly discussed. The results and discussion section describes the synthesis of *N*-silyloxy enamines derived from aldehydes and use of *N*-(trimethylsilyloxy) enamines as new aldehyde enolate synthons for general, efficient and diastereoselective aldol-type reaction with dimethyl acetals and ketals. Also the *syn*-diastereoselectivity in  $\beta$ -methoxy nitron products and their conversion to respective  $\beta$ -methoxy aldehydes is mentioned. Furthermore, synthesis of *N*-methyl-*N*-(trimethylsilyloxy) enamines from ketones is reported.

In the second part, synthesis of new symmetric and non-symmetric helquats is reported. In the introductory section a brief overview of *N*-heteroaromatic cations including their natural occurrence and synthetic aspects as well as their applications in organocatalysis, molecular biology is discussed. Helicenes, viologens, azoniahelicenes, and helquats are also mentioned. The results and discussion section describes the synthesis of nine new helquat scaffolds containing phenanthridinium, 4-methylquinolinium, and 4-methylpyridinium units. In addition, testing of selected [5] and [7]helquat derivatives as organocatalysts for aldol reaction and cycloetherification reaction is discussed. Furthermore, synthesis of new class of helquat derivatives prepared from three structurally different helquat skeletons is described.

## 2. Introduction

### 2.1. Part I

In 1927, the term 'enamine' was first introduced by Wittig and Blumenthal.<sup>1</sup> Enamines are nitrogen analogues of 'enols'. Enolates, enamines, enols and silyloxy enamines are the products of functional modification of carbonyl compounds. *N*-Silyloxy enamines are silylated products prepared from corresponding nitrones using various silylating agents. In 1978, Torrsell *et al.*<sup>2</sup> reported the synthesis of *N*-*tert*-butyl-*N*-(trimethylsilyloxy)enamine using the corresponding chloride and aldonitrone.<sup>3</sup>

The aldol addition reaction is one of the most versatile, effective and general method for the stereoselective formation of C-C bonds in modern organic synthesis.<sup>4</sup> Aldehyde nucleophiles are considered to be challenging substrates since the aldol products derived from them bear a reactive aldehyde functionality, which is actively involved in side reactions under the reaction conditions.<sup>5</sup> This drawback highlights the attractiveness of research focused on cross-aldol reactions of aldehydes.

Over the last decade, several groups have made important contributions to the development of efficient and elegant procedures that permit access to important synthons in polyol natural products.<sup>6</sup> To this end, we envisaged and obtained *N*-*tert*-butyl-*N*-(trimethylsilyloxy)enamines. Two representatives of the enamines were described in literature,<sup>2</sup> with no reactivity being reported until recently.<sup>7</sup> We were interested to check their nucleophilicity compared to silyl enol ethers.

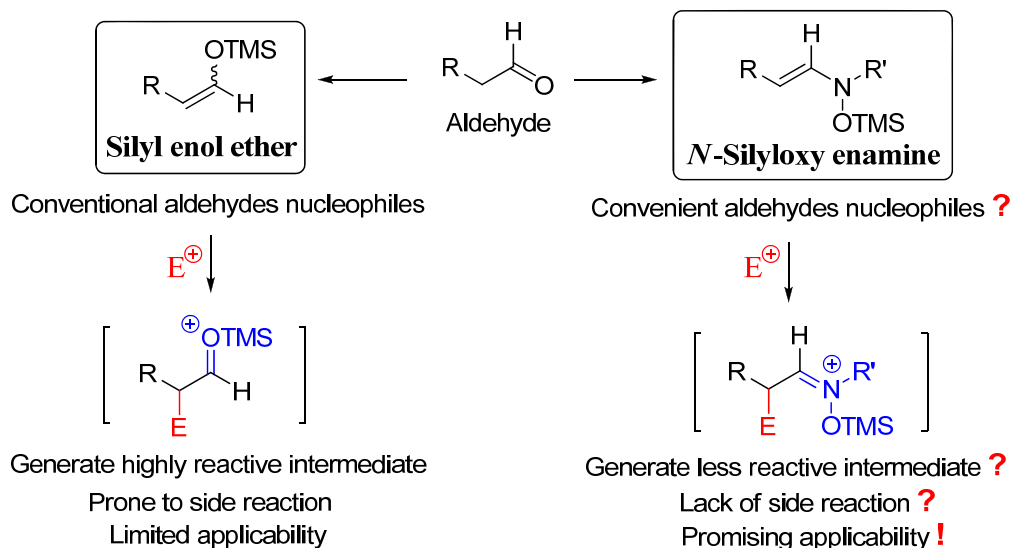


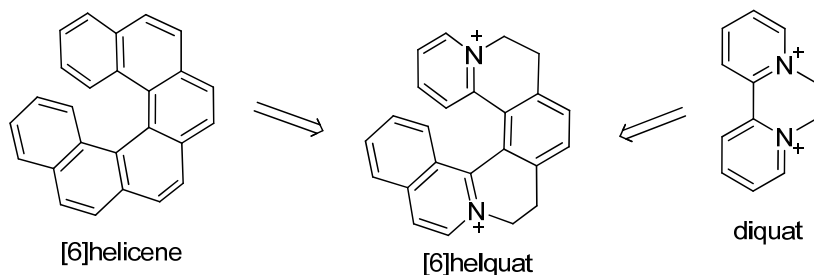
Figure 1

## 2.2. Part II

Quaternary nitrogen-atom-containing heterocycles form a very large group of organic compounds including naturally occurring substances as well as many artificial ones. Because of their ionic character, they can be significantly soluble in water. These cationic compounds are important due to their properties and broad application potential, including organocatalysis,<sup>8</sup> in molecular biology<sup>9</sup> and in cationic dye chemistry.<sup>10</sup> *N*-heteroaromatic cations feature wide ranging biological activities which makes them one of the most studied compound classes.

Azoniahelicenes<sup>11</sup> are helicenes containing quaternary nitrogen as a cationic center along with an anion to compensate the positive charge of the nitrogen atoms from helical framework. Substituted azoniahelicenes can be used as sensors, chromophores for optics, organic conductors, and chiral phase-transfer catalysts.<sup>12</sup>

Helquats,<sup>13</sup> or helical extended diquats are a new type of organic dication which represent a structural hybrids of helicenes<sup>14</sup> and dicationic viologens<sup>15</sup> (Scheme 1). Thus, it is the combination of powerful electron-accepting character of viologens with the electronic properties and chirality of helicenes.



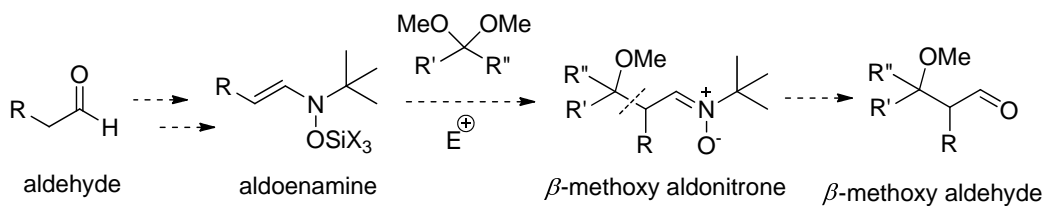
**Scheme 1** Helquat as a structural hybrid of helicene and diquat

Our group developed synthesis of various structurally modified symmetrical and non-symmetrical helquats. Here, synthesis of new helquat scaffolds is reported. To explore helquats as organocatalysts, two previously reported<sup>16</sup> helquats and their various anionic salts were tested for aldol reaction and cycloetherification reaction. Moreover, novel class of helquat derivatives from three structurally different helquat precursors and various aryl aldehydes were synthesized using Knoevenagel condensation<sup>17</sup> methodology.

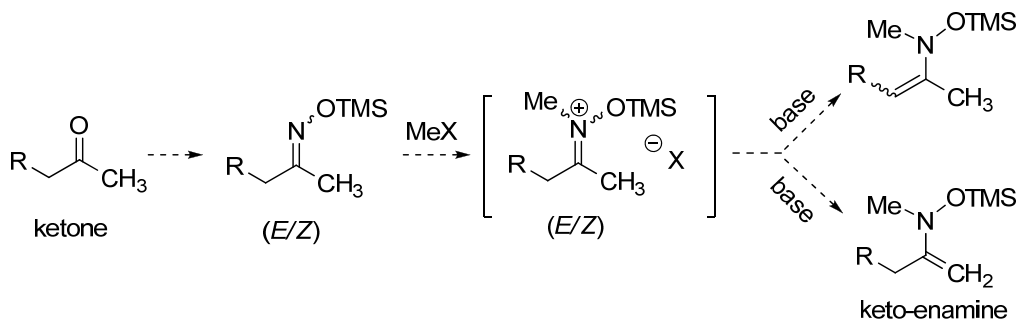
### 3. Aims of the study

#### 3.1. Part I

The aim of the first project was to synthesize *N*-silyloxy enamines from aldehydes and explore their reactivity as  $\beta$ -C-nucleophiles in aldol-type reaction using acetal and ketal electrophiles, and convert the newly formed substituted  $\beta$ -methoxy aldonitrone to synthetically active functionality of  $\beta$ -methoxy aldehydes.

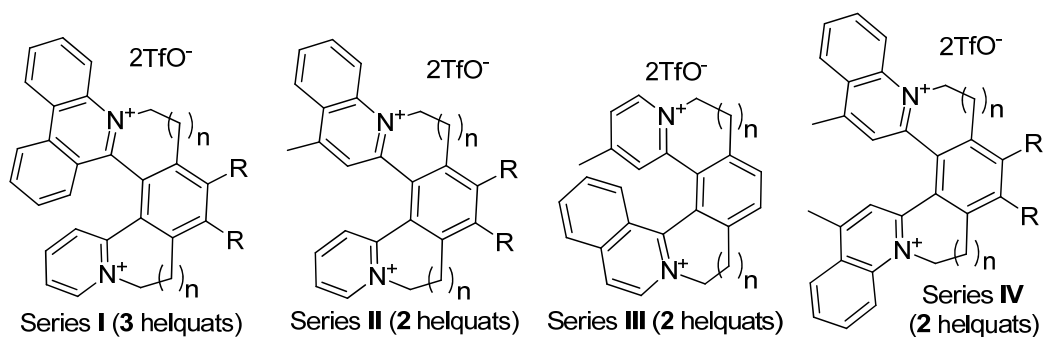


The aim of the second project was to synthesize *N*-silyloxy enamines from ketones *via* methylation of ketoxime *O*-trimethylsilyl ethers using methyl nonafluorobutansulfonate as methylating agent in presence of base. Also, we have studied the effect of base in aliphatic ketoenamines formation.

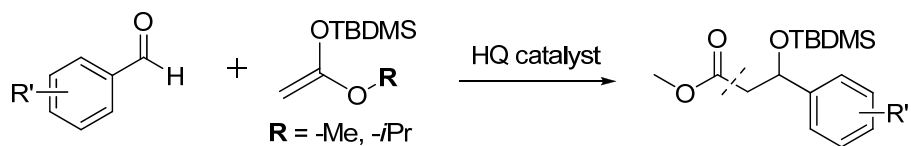


#### 3.2. Part II

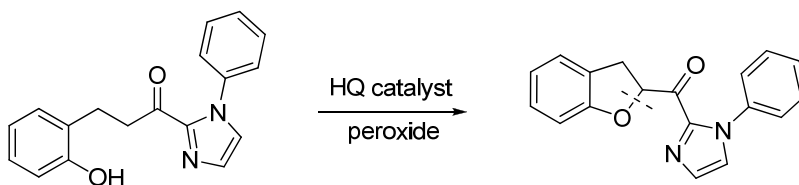
In this part, the first aim was to prepare novel helquats. Specifically, we aimed to synthesize new helquats based on phenanthridinium, 4-methylquinolinium, and 4-methylpyridinium moieties. This goal included development of the quaternization and cyclization conditions and establishing purification protocols for the triyne and the target.



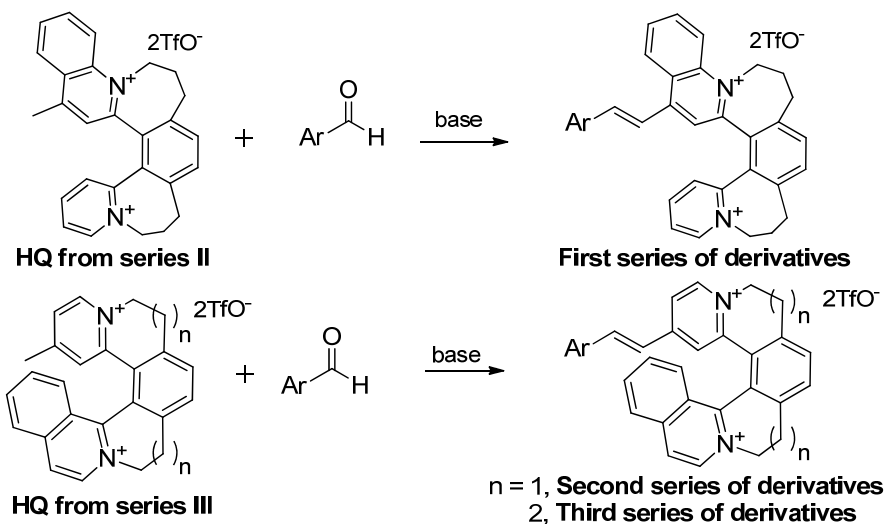
The second aim was to explore selected helquats as organocatalysts for organic reactions. In particular, we aimed to test helquats as organocatalysts for aldol reaction.



Next aim was to test selected helquats as organocatalysts for the oxidative cycloetherification reaction.



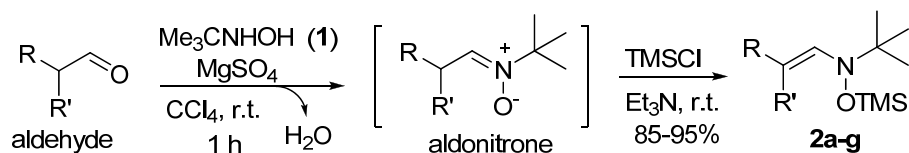
The third aim was to prepare series of helquat derivatives starting from helquats having active methyl group by using Knoevenagel condensation with aryl aldehydes and test them in further application studies.



## 4. Results and discussion

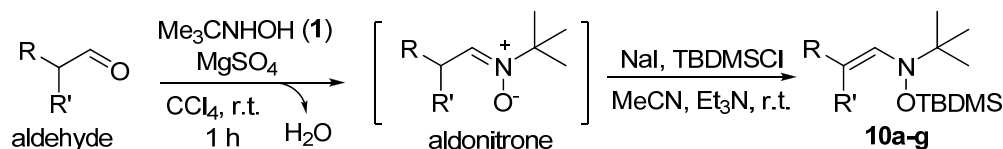
### 4.1. Part I

To synthesize *N*-silyloxy enamines from aldehydes  $\text{Me}_3\text{CNHOH}$  (**1**) was prepared from  $\text{Me}_3\text{CNH}_2$  using modified literature procedure.<sup>18</sup> The condensation of  $\text{Me}_3\text{CNHOH}$  with various aldehydes in  $\text{CCl}_4$  gives corresponding aldonitrones, which upon silylation using trimethylsilyl chloride (TMSCl) gives desired *N*-*tert*-butyl-*N*-(trimethylsilyloxy)enamines **2**. Using this procedure a series of enamines **2a-g** was prepared (Scheme 2).



**Scheme 2** Synthesis of *N*-(trimethylsilyloxy)enamines **2**

To elaborate intermediate aldonitrone silylation methodology we also prepared a series of more stable *N*-*tert*-butyl-*N*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy) enamines **10a-g** using *tert*-butyldimethylsilylchloride (TBDMSCl) presence of stoichiometric amounts of sodium iodide in good isolated yields (Scheme 3).



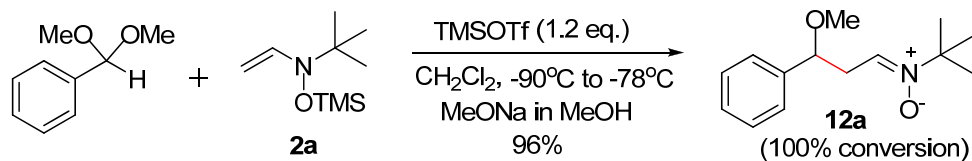
**Scheme 3** Synthesis of *N*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)enamines **10**

Noteworthy, the TMSO- as well as TBDMSO- substituted enamines were isolated as pure *E*-isomers from aldonitrones. In contrast, the silyl enol ethers obtained by silylation of respective aliphatic aldehydes normally shows modest to good *Z*-selectivity.<sup>19</sup>

To explore the reactivity of *N*-silyloxy enamines **2** as nucleophilic precursor for aldehyde enolate in C-C bond formation reaction we tested them on modified aldehyde electrophiles. The TMS-substituted silyl enol ethers are more reactive than TBDMS substituted once. For that reason we decided to begin with TMS substituted derivatives of enamine **2**. The attempt to react enamine **2a** with benzaldehyde dimethyl acetal in the presence of stoichiometric amount of trimethylsilyl

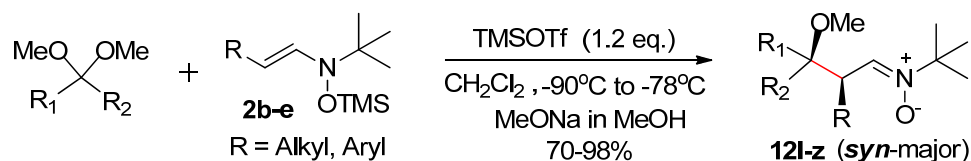


trifluoromethanesulfonate (TMSOTf) resulted in complete conversion of starting acetal into expected nitrone **12a** in 96% isolated yield (Scheme 4). This excellent result gave a way to the first high-yielding reaction of *N*-(trimethylsilyloxy)enamine **2a** as  $\beta$ -C-nucleophiles in aldol-type reaction.<sup>20</sup>



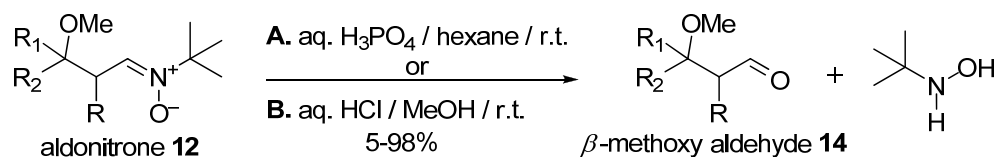
**Scheme 4**

The enamine **2a** turned out to be an excellent synthetic equivalent of acetaldehyde, the simplest enolizable carbonyl compound whose nucleophilic reactivity is regarded to be particularly challenging.<sup>21</sup> After the successful attempt with a series of acetals we also carried out the reactions with ketal electrophiles. Enamines **2b-e** offering diastereoselective version of this aldol-type reaction also works exceptionally well to produce  $\beta$ -methoxy nitrones **12** in excellent yields and high diastereoselectivity. In the diastereomeric mixture of nitrones **12** the “*syn*” configuration of major diastereomers was confirmed by single-crystal X-ray analysis (Scheme 5).



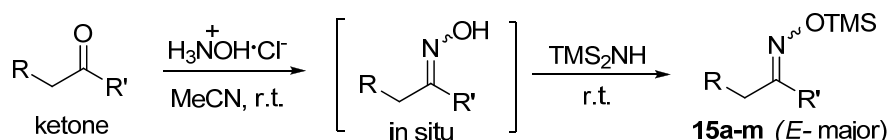
**Scheme 5** Diastereoselective aldol reaction

The hydrolysis of  $\beta$ -methoxy nitrones **12** gives highly efficient and geometrically defined  $\beta$ -methoxy aldehydes **14**.<sup>22</sup> To hydrolyze C=N bond of nitrones **12** the heterogeneous condition mild acid aqueous H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> / hexane or homogeneous condition aqueous HCl / MeOH at room temperature was used (Scheme 6). The hydrolysis of nitrones **12** resulted in only insignificant erosion of diastereoselectivity in **14**.



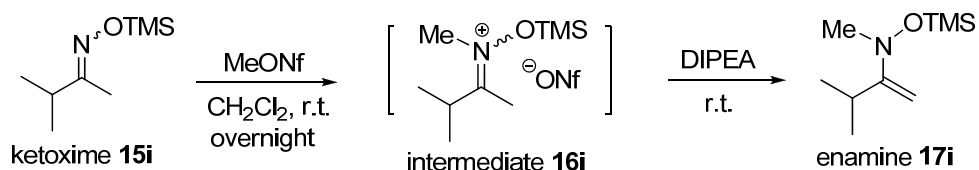
**Scheme 6**  $\beta$ -Methoxy aldehydes preparation

Similarly to aldehydes we aimed to synthesize *N*-silyloxy enamines from ketones.<sup>23</sup> To achieve that, we prepared ketoxime-*O*-silylethers from parent ketones, which upon alkylation gives expected *N*-silyloxy enamines. The conversion of ketone to ketoxime-*O*-trimethylsilylether<sup>24</sup> was achieved at room temperature in MeCN *via* in situ preparation of ketoxime by condensation with hydroxylamine hydrochloride salt followed by silylation using hexamethyldisilazane (HMDS). This one-pot conversion is more attractive as compared to known two-step methodology. A series of ketoxime-*O*-trimethylsilylethers **15a-j** was prepared as *E/Z*-isomers mixture containing major *E*-isomer in good isolated yields (Scheme 7).



**Scheme 7** One-pot conversion of ketone to ketoxime-*O*-silylether **15**

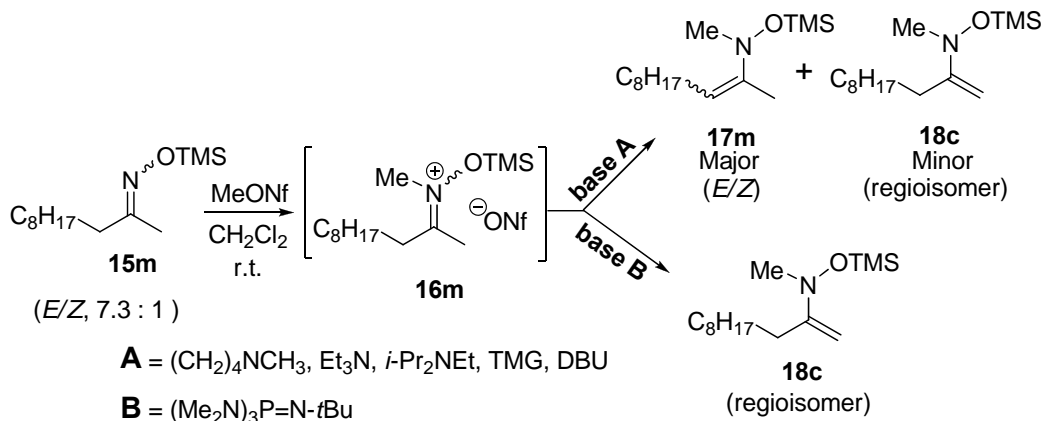
In search of strong alkylating agent to alkylate nitrogen atom of **15**, highly reactive methyl nonafluorobutansulfonate (MeONf) from nonafluorobutanesulfonyl fluoride (NfF) was prepared. The methylation of oxime ether **15i** using MeONf and base under various reaction conditions was observed. The best result was obtained upon exposure of ketoxime **15i** to MeONf in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> under argon with vigorous stirring followed by addition of *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA). The reaction mixture contains nonaflate salt of quaternary iminium ion **16i** as an intermediate which upon quenching with base gave of *N*-methyl-*N*-(trimethylsilyloxy)enamine **17i** (Scheme 8). The reaction scope was studied by preparing a series of enamines **17a-m**.



**Scheme 8**

The synthesis of enamines derived from aliphatic ketones also showed interesting results (Scheme 9). Inseparable mixture of products containing *E/Z*-isomers in enamines **17** and their regioisomer enamines **18** was formed. To study the effect of base on aliphatic keto-enamine formation the ketoxime-*O*-trimethylsilylether **15m** was used. The methylation of **15m** formed intermediate iminium ion **16m**. The

quenching of **16m** with various bases was studied. The base screening results show that the less sterically hindered bases formed enamines **17** with *E/Z*-isomers mixture as a major product and more sterically hindered phosphazene superbase formed enamines **18** regioselectively as single isolated products.

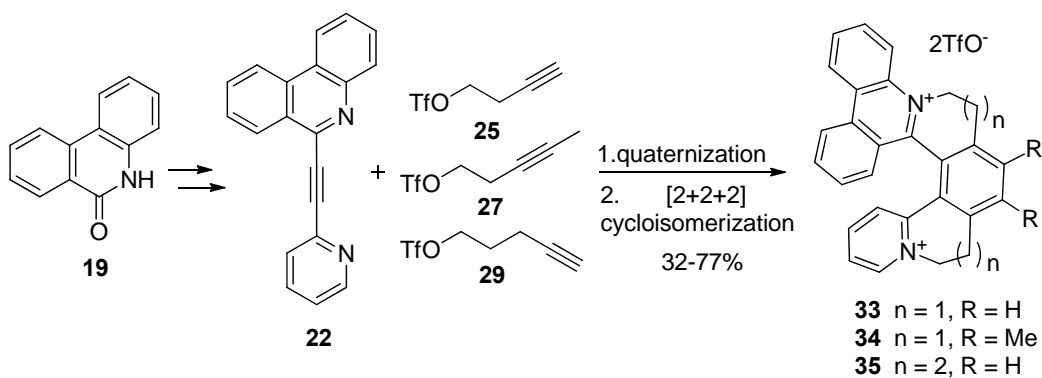


Scheme 9

## 4.2. Part II

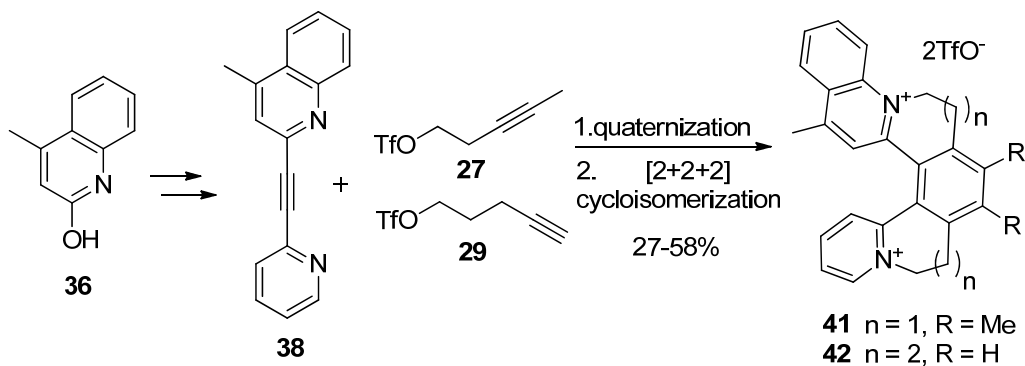
The synthesis of all helquats is based on the general route described in the initial publication on helquats.<sup>13</sup> The alkynyl triflate side chains were prepared from commercially available alcohols and trifluoromethanesulfonic anhydride in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The alkyne precursors were prepared by Sonogashira coupling of heteroaryl halides. In case of the quaternization reactions, quinoline and phenanthridine moieties required slightly elevated temperature, due to the relative inaccessibility of hindered nitrogen. The [2+2+2] cycloisomerization<sup>25</sup> using Wilkinson's catalyst was performed using EtOH as a solvent.

Inspired by the structure and photophysical properties of ethidium bromide,<sup>26</sup> we set out to synthesize helquats with phenanthridinium moiety. For the synthesis of phenanthridine containing helquats, the alkyne **22** was prepared from 2-ethynylpyridine and 6-(5*H*)-phenanthridinone (**19**) via phenanthridin-6-yl trifluoromethanesulfonate. Subsequent bisquaternization of alkyne **22** in the presence of excess of alkynyl triflates **25**, **27**, and **29** respectively gave three different triynes. The [2+2+2] cycloisomerization of the corresponding triynes furnishes three helquats **33**, **34**, and **35** (Scheme 10).



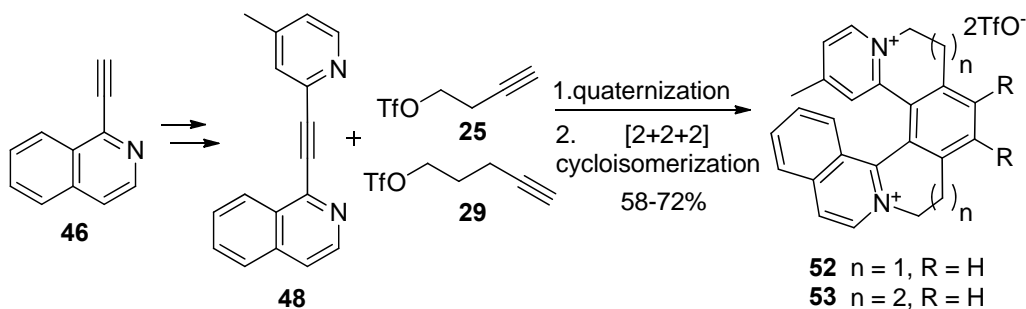
**Scheme 10**

Next, a pair of non-symmetric helquats **41** and **42** based on 4-methylquinolinium unit was prepared using two different alkynyl triflates. The commercially available 4-methylquinolin-2-ol (**36**) was converted to 4-methylquinolin-2-yl trifluoromethanesulfonate followed by Sonogashira coupling with 2-ethynylpyridine gave alkyne **38**. The subsequent bisquaternization using excess of triflates **27** and **29** were performed at slightly elevated temperature, due to the sterically and electronically disfavored quinoline nitrogen (Scheme 11).



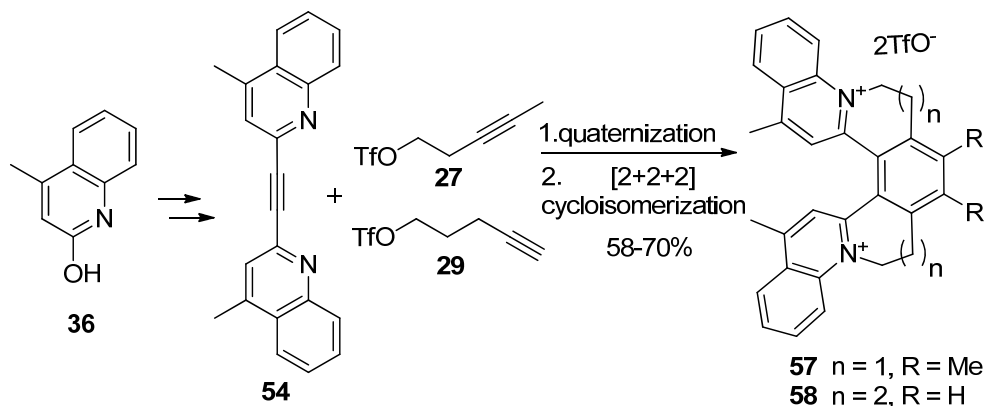
**Scheme 11**

Furthermore, a pair of non-symmetric helquats **52** and **53** based on 4-methylpyridinium unit was prepared *via* Sonogashira coupling product alkyne **48**. The subsequent bisquaternization using excess of alkynyl triflate **25** and **29** gave two different triynes. The [2+2+2] cycloisomerization of triynes proceeds without difficulty and both helquats **52** and **53** were isolated as light brown powders in good yields (Scheme 12).



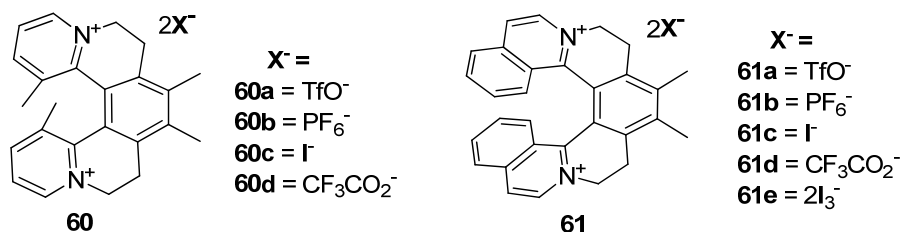
**Scheme 12**

Lastly, a pair of two symmetrical helquats **57** and **58** was also prepared. The Sonogashira coupling of 4-methylquinolin-2-yl trifluoromethanesulfonate with gaseous acetylene gave alkyne **54**. The coupling is attractive due to its simplicity which results in almost quantitative yield. The subsequent bisquaternization of alkyne **54** using excess of alkynyl triflates **27** and **29** was performed at 50°C under solvent free reaction conditions. The [2+2+2] cycloisomerization of triynes gives helquats **57** and **58**, as light yellow solids (Scheme 13).



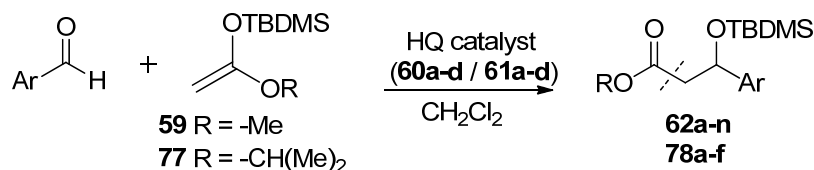
**Scheme 13**

The second aim was to test applications of selected helquats. Our interest was to test them as organocatalysts in various reactions. From the available series of helquats, we selected various salts of previously reported<sup>16</sup> (*rac*)-**60** and (*rac*)-**61** as candidate organocatalysts, due to their multigram scale availability in our laboratory (Figure 2).



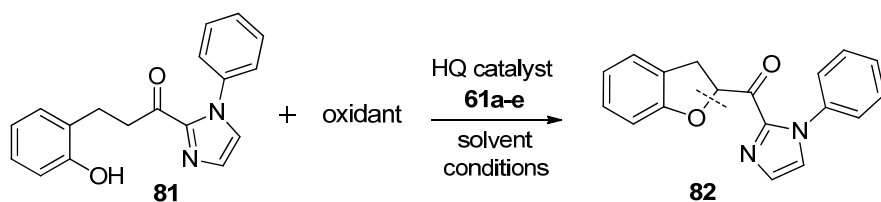
**Figure 2**

In the introductory experiments, commercially available electrophile benzaldehyde and nucleophile *tert*-butyl-(1-methoxyvinyl)oxy)dimethylsilane (**59**) with helquat salts **60a-d** and **61a-e** under various reaction conditions were tested to achieve C-C bond forming aldol-type reactions.<sup>27</sup> The comparison of the helquat salts tested showed that the helquat **61a** is the most competent catalyst for this reaction. The catalytic amount of helquat **61a** (10 mol%) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , under argon at room temperature showed nucleophilic addition of silyl enol ether on benzaldehyde to form desired aldol product<sup>28</sup> **62a** in good yield. To study the reaction scope, various aldehyde electrophiles with nucleophile **59** and **77** were also tested (Scheme 14). In all cases negative controls with no catalyst added were performed.



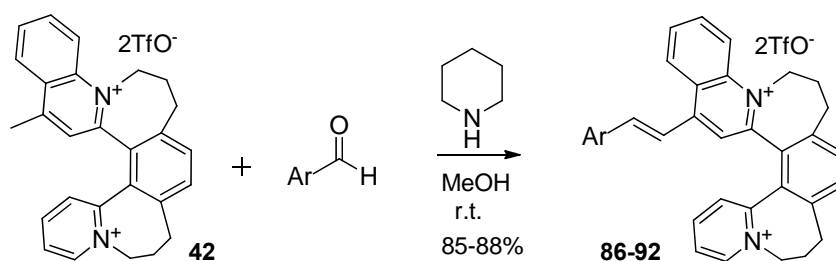
**Scheme 14**

To extend the organocatalytic activity study of helquats, we also tested oxidative cycloetherification reaction of ketophenol **81** in the presence of oxidants<sup>29</sup> catalyzed by racemic helquat iodide salts **60c** and **61c** (Scheme 15). Various reaction conditions as well as oxidants were tested for this purpose. The use of helquat **61c** in presence of oxidant 30 wt%  $\text{H}_2\text{O}_2$  in acetonitrile at room temperature showed desired product **82** formation in good isolated yield. We also tested non-racemic helquat iodide salts (*P*)-**60c** and (*P*)-**61c** as organocatalysts candidates to induce enantioselectivity in the final product **82**. With non-racemic catalysts (*P*)-**60c** and (*P*)-**61c** we did not observe satisfactory enantioselectivity in the product **82**.



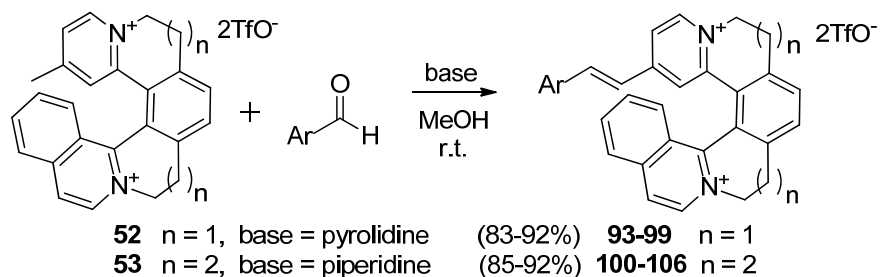
**Scheme 15**

Finally, we prepared three different series of a novel class of helquat derivatives starting from helquats having active methyl group by Knoevenagel condensation.<sup>17</sup> For a range of helquat skeletons a versatile and simple one-step synthetic protocol has been developed. To derivatize various helquat skeletons we selected a series of seven representative aryl aldehydes. The condensation of helquat **42** with aryl aldehydes in presence of piperidine base gave helquat derivatives **86-92** in 85-88% yields (Scheme 16).



**Scheme 16**

To expand the synthesis of helquat derivatives based on 4-methylpyridine-isoquinoline units we selected helquats **52** and **53** containing six and seven membered alicyclic rings, respectively. For the helquat **52** pyrrolidine was the base of choice in the presence of methanol as a solvent to give helquat derivatives **93-99** (Scheme 17). All helquat derivatives show *trans*-configuration at the newly formed the C=C bonds connecting the dicationic scaffold helquats **42**, **52** and **53** with the aryl substituents. The newly synthesized helquat derivatives are subject of screening for various uses in biology.



**Scheme 17**

## 5. Conclusions

In summary, we synthesized new, highly efficient and geometrically defined *N-tert-butyl-N*-(trimethylsilyloxy) enamines **2** and *N-tert-butyl-N*-(*tert*-butyldimethylsilyloxy) enamines **10** from aldehydes *via* silylation of intermediate aldonitrones. We also discovered the first general, efficient and diastereoselective aldol-type reaction of hitherto scarcely described *N*-(trimethylsilyloxy) enamines **2**, as nucleophilic aldehyde equivalents to synthesize  $\beta$ -methoxy nitrones **12**. In diastereoselective version of this reaction major *syn*-diastereoselectivity in nitrones **12** was confirmed by X-ray structure analysis of three compounds. Moreover, under the mild acidic conditions, we have successfully converted geometrically defined nitrones **12** to corresponding  $\beta$ -methoxy aldehydes **14**, which can be used for further synthetic applications. Similarly, we also synthesized *N*-methyl-*N*-(trimethylsilyloxy) enamines **17** from ketones *via* alkylation of one-pot prepared intermediate ketoxime-*O*-trimethylsilylethers **15** using strong alkylating agent MeONf. Furthermore, formation of *E/Z*-isomers mixture ratio in enamines **17** derived from aliphatic ketones and their regioisomer enamines **18** was studied by screening of various bases.

In the second part, a series of helquats with various structural patterns were synthesized. The synthetic route based on Sonogashira coupling, pyridine-type nitrogen quaternization, and subsequent [2+2+2] cycloisomerization is exclusively skeleton-building and therefore step-economic. Out of nine helquats synthesized using this strategy, three were prepared from non-symmetric phenanthridine-pyridine-type alkyne precursor **22**. The remaining six helquats **41**, **42**, **52**, **53**, **57**, and **58** were prepared from three alkynes **38**, **48**, and **54**. All nine helquats were synthesized only in 24 steps in total which demonstrates the modular advantage of our approach. In addition, previously reported<sup>16</sup> helquats (*rac*)-**60** and (*rac*)-**61** and their various salts were tested as catalysts in aldol-type addition as well as in oxidative cycloetherification reaction. Finally, 21 novel helquat derivatives originating from three structurally different helquat precursors **42**, **52**, and **53** were synthesized by Knoevenagel reaction with various aryl aldehydes. Based on the results presented in this thesis a library of more than 275 helquat derivatives was prepared. These compounds are currently under the screening for potential applications.



## 6. Použitá literatura / References

1. Wittig G.; Blumenthal H. *Chem. Ber.* **1927**, 60, 1085.
2. Torssell K.; Zeuthen O. *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1978**, 32b, 118.
3. Padwa A.; Dean D.; Oine T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 2822; Cummins C. H.; Coates R. M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2070.
4. Mukaiyama T. in *Organic Reactions (N. Y.)* **1982**, 28, 203; Nelson S. G. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 357; Palomo C.; Oiarbide M.; Garcia J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 65; Geary L. M.; Hultin P. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 131.
5. Heathcock C. H.; Buse C. T.; Kleschick W. A.; Pirrung M. C.; Sohn J. E.; Lampe J. J. *Org. Chem.* **1980**, 45, 1066.
6. Marques M. M. B. *Org. Chem. Highlights* **2005**, June 25: <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/2005/25June.shtm>.
7. Gomes M. J. S.; Sharma L.; Prabhakar S.; Lobo A. M.; Gloria P. M. C. *Chem. Comm.* **2002**, 746; Song H. Y.; Lim C. J.; Lee S.; Kim S. *Chem. Commun.* **2006**, 2893.
8. Xue Z.; Samanta A.; Whittlesey B. R.; Mayer M. F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6064; Hamilton D. S.; Nicewicz D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 18577.
9. Neidle S. *The FEBS Lett.* **2010**, 277, 1118; Burger A. M.; Dai F.; Schultes C. M.; Reszka A. P.; Moore M. J.; Double J. A.; Neidle S. *Cancer Res.* **2005**, 65, 1489.
10. Ernst L. A.; Gupta R. K.; Mujumdar R. B.; Waggoner A. S. *Cytometry* **1989**, 1, 3.
11. Arai S.; Yafune T.; Okubo M.; Hida M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7217; Arai S.; Ishikura M.; Sato K.; Yamagishi T. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1081.
12. Sato K.; Arai S. *Heterohelices Containing Nitrogen Aromatics: Azahelices and Azoniahelices in Cyclophane Chemistry for the 21<sup>st</sup> Century*. Takemura H., Ed. Research Signpost: Kerala, India, **2002**, 173.
13. Adriaenssens L.; Severa L.; Šálová T.; Císařová I.; Pohl R.; Šaman D.; Rocha S. V.; Finney N. S.; Pospíšil L.; Slavíček P.; Teplý F. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1072.
14. Reviews on helices and heterohelices, see Urbano A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3986; Schmuck C. *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2552; Hopf H. *Classics in Hydrocarbon Chemistry: Syntheses, Concepts, Perspectives* **2000**, Wiley-VCH, Weinheim, 323; Katz T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1921.
15. Weidel H.; Russo M. *Monatshefte für Chemie* **1882**, 3, 850; Michaelis L. *Biochem. Zeitschrift* **1932**, 250, 564; Summers L. A. *The Bipyridinium Herbicides*, Academic Press, London, **1980**, ISBN 0-126-76450-6; Monk, P.M.S. *The Viologens*, Wiley, **1998**, ISBN 0-471-98603-8.

16. Vavra J.; Severa L.; Císařová I.; Klepetarova B.; Šaman D.; Koval D.; Kašička V.; Teplý F. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1329; Vávra J.; Severa L.; Švec P.; Císařová I.; Koval D.; Sázelová P.; Kašička V.; Teplý F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3, 489; Severa L.; Jirásek M.; Švec P.; Teplý F.; Révész Á.; Schröder D.; Koval D.; Kašička V.; Císařová I.; Šaman D. *ChemPlusChem* **2012**, 77, 624.
17. König W. *J. Prakt. Chem.* **1912**, 86, 166; *J. Prakt. Chem.* **1921**, 102, 63; Barbier H. *Bull. Soc. Chim. France* **1920**, 27, 427; Knoevenagel E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2596.
18. Quek S. K.; Lyapkalo I. M.; Huynh H. V. *Synthesis* **2006**, 1423.
19. Padwa A.; Donald N. K.; Konrad F. K.; Matzinger M.; Venkatramanan M. K. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3909.
20. Sonawane M. R.; Císařová I.; Lapkalo. I. M. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2652.
21. Boxer M. B.; Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 48; Yang J. W.; Chandler C.; Stadler M.; Kampen D.; List B. *Nature* **2008**, 452, 453; Denmark S. E.; Bui T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10190.
22. Kiyooka S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 2897; Evans D. A.; Miller S. J.; Ennis M. D. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 471.
23. Moran J.; Pfeiffer J. Y.; Gorelsky S. I.; Beauchemin A. M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1895.
24. Corrêa I. R.; Moran P. J. S. *Tetrahedron* **1999**, 55, 142; Manley J. M.; Kalman M. J.; Conway B.G.; Ball C. C.; Havens J. L.; Vidyanathan R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6447.
25. Stará I. G.; Starý I.; Kollárovič A.; Teplý F.; Šaman D.; Tichý M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4046; Teplý F.; Stará I. G.; Starý I.; Kollárovič A.; Šaman D.; Rulišek L.; Fiedler P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9175.
26. Arthanari H.; Basu S.; Kawano T. L.; Bolton P. H. *Nucleic Acids Res.* **1998**, 26, 3724; Zhu H.; Clark S. M.; Benson S. C.; Rye H. S.; Glazer A. N.; Mathies R. A. *Anal. Chem.* **1994**, 66, 1941.
27. Mykaiyama T.; Kashiwagi K.; Matsui S. *Chem. Lett.* **1989**, 993 and **1989**, 1397.
28. Reetz M. T.; Raguse B.; Marth C. F.; Huegel H. M.; Bach T.; Fox D. N. A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5731.
29. Uyanik M.; Okamoto H.; Yasui T.; Ishihara K. *Science* **2010**, 328, 1376.

## 7. Appendix

### Curriculum vitae (CV)

#### **Personal profile:**

Name : Manoj R. Sonawane.  
Date of birth : September 14, 1984  
Nationality : Indian  
Branch of study : Chemistry

#### **Academic and experience:**

- Associated with **National Chemical Laboratory (NCL)**, Division of Organic Chemistry, Pune, India, designated as project assistant, in 2007-2008.
- **Master of Science in Organic Chemistry**, Class I, from North Maharashtra University (NMU) with University rank 3, in 2005-2007.
- **Bachelor of Science in Chemistry**, Class I, from North Maharashtra University (NMU) with University rank 4, in 2003-2005.

#### **Publications:**

- “*N*-Trimethylsilyloxyenamines as new aldehyde enolate synthons: general efficient and diastereoselective aldol reaction with ketals and acetals”. **Manoj R. Sonawane**, Ivana Císařová and Ilya M. Lyapkalo. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2652–2658.
- “Synthesis of Phenanthridine Helquats– A Four-Step Procedure to a Novel Helical Dicationic N-Containing Skeleton”. **Sonawane M. R.**, Vávra J., Šaman D., Císařová I. and Teplý F. (*Manuscript under preparation*).
- Teplý F., **Sonawane M. R.** *et al.* *Patent on helquat derivatives*, **2014**, Patent No. PV-2014-369.

#### **Highlighted Article:**

“Diastereoselective Aldol Reaction of *N*-Trimethylsilyloxyenamines.” **M. R. Sonawane**, I. Císařová and I. M. Lyapkalo. *SYNFACTS* **2010**, 7, 799.

